

EXPEDIENTE No. PA/a/2006/009833 DE PATENTE

Dirección Divisional de Patentes

**Subdirección Divisional de Examen de Fondo de
Patentes Areas Biotecnológica, Farmacéutica y Química**

**Coordinación Departamental de Examen de Fondo Area
Farmacéutica
(FJAR)**

ASUNTO: Respuesta al Oficio de Requisitos.

C. Director General del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.

Me refiero a la solicitud de patente que a nombre de

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.

se tramita en el expediente citado al rubro y particularmente a su atento oficio No. **34103** del 28 de abril de 2009, mismo que me fue notificado el día 7 de mayo de 2009, mediante el cual se me pide cumplir con los requisitos que ahí se indican dentro del plazo de dos meses contados a partir del día siguiente a la fecha en que se me notificó el mencionado oficio y que vencerá el día 8 de julio de 2009.

Como un intento para satisfacer los requisitos pedidos, con el presente escrito me permito responder al oficio a que hago referencia mediante la presentación de lo siguiente:

- Nuevas páginas 56-59 del capítulo reivindicatorio con el objeto de superar las objeciones del oficio en cuestión en base además a los argumentos que se exponen a continuación.
- Nueva página 60 del resumen para dar continuidad al texto presentado.

Con el debido respeto, mi mandante se permite señalar que se introduce la reivindicación nueva 1 y se relaciona con el compuesto (2R)-2-((1S)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometilfenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-metil-2-fenilacetamida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La base se encuentra en la reivindicación 8 anterior y el ejemplo 2 en la página 28/29 de la solicitud como se presentó originalmente en inglés. Las bases para las sales farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en la reivindicación 1 anterior y en la página 4, líneas 4 a 8 de la solicitud como se presentó originalmente en inglés.

La nueva reivindicación 2 se introduce al compuesto (2R)-2-((1S)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometilfenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-metil-2-fenilacetamida en forma de la base libre. La base es la misma que para la reivindicación nueva 1.

Se introduce la reivindicación 3 nueva en donde el componente ácido de la sal farmacéuticamente aceptable anterior se especifica adicionalmente. La base es la misma que para la reivindicación 1 nueva.

Se introduce la nueva reivindicación 4 y se relaciona con el compuesto (2R)-2-((1S)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometilfenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-metil-2-fenilacetamida como sal de ácido clorhídrico.

La base se encuentra en el ejemplo 2, en particular c) procedimiento III de la solicitud como se presentó originalmente lo que genera el compuesto como sal de ácido clorhídrico.

Se introduce la nueva reivindicación 5 y se relaciona con el compuesto (2R)-2-{(1S)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometilfenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-N-metil-2-fenilacetamida como sal cristalina de ácido clorhídrico que se puede obtener por el procedimiento descrito en c) procedimiento III de la solicitud como se presentó originalmente.

Se ha suprimido la reivindicación 9.

Las reivindicaciones 6 y 7 se han reenumerado (anteriormente, reivindicaciones 10 y 12) y se han redactado para que reflejen la introducción de las nuevas reivindicaciones 1 a 5.

Se ha suprimido la reivindicación 11, sin perjuicio.

Se han introducido reivindicaciones dependientes nuevas, 9 y 11.

Todas las enmiendas tienen una base en la solicitud como se presentó originalmente.

Rechazo en vista del documento WO2001/068609 mencionado en el ISR:

El compuesto de la nueva reivindicación 1 actual se considera una selección novedosa con respecto al documento WO2001/068609. El documento WO2001/068609 describe un género amplio de compuestos que comprenden entre muchos otros el compuesto de la presente invención como se enmienda en la presente.

Además no hay enseñanza, sugerencia o motivo en la técnica anterior que puede llevar a una persona experta en la técnica a seleccionar con precisión el compuesto de la presente reivindicación 1. Por lo tanto, la presente reivindicación 1 debe considerarse como no obvia, prima facie con respecto a la técnica anterior.

El compuesto de la reivindicación 1 actual (es decir, (2R)-2-{(1S)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometilfenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-N-metil-2-fenilacetamida contiene, por ejemplo, la combinación única de las siguientes características estructurales:

- Una porción 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo sustituida con metoxi en las posiciones 6 y 7.
- Un grupo feniletilo que corresponde a uno de los sustituyentes R5/R6 de WO2001/068609.
- Un sustituyente en posición para del anillo fenilo de dicho grupo feniletilo el cual es un grupo trifluorometilo.
- Un anillo fenilo no sustituido que corresponde a uno de los sustituyentes R7/R8 de WO2001/068609.
- Un grupo metilo que corresponde a uno de los sustituyentes R9/R10 de WO2001/068609.
- Una configuración absoluta específica.

El documento WO2001/068609 describe un género amplio de compuestos que comprenden, entre muchos otros, al compuesto de la presente invención. Este género se ejemplifica por 341 compuestos que presentan las siguientes características estructurales:

- Muchos compuestos contienen una porción 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo sustituida con metoxi en las posiciones 6 y 7.
- Tres compuestos ejemplificados descritos en el documento WO2001/068609 (es decir, los Ejemplos 110, 111 y 112) presentan un grupo feniletilo que

corresponde a uno de los sustituyentes R5/R6 de WO2001/068609. Dicho grupo feniletilo en estos compuestos de ejemplo está no sustituido.

- Ningún compuesto presenta un sustituyente trifluorometilo en un anillo fenilo de un sustituyente aralquilo que corresponda a uno de los sustituyentes R5/R6 de WO2001/068609.

- Los dos compuestos ejemplificados descritos en WO2001/068609 (es decir, los Ejemplos 4, 5) presentan un anillo fenilo que corresponde a uno de los sustituyentes R7/R8 de WO2001/068609.

- Los tres compuestos ejemplificados descritos en WO2001/068609 (es decir, los Ejemplos 5, 75 y 105) presentan un sustituyente pequeño (es decir, un alquilo) que corresponde a uno de los sustituyentes R9/R10 de WO2001/068609. No se ejemplifica un compuesto que presenta un grupo metilo en dicha posición.

El artículo mencionado *Chimia* 2003, 270-275 (véase página 3 de la solicitud como se presentó originalmente en inglés) describe, por ejemplo, en la Tabla 4 y en la página 275 los compuestos:

- 2-{6,7-dimetoxi-1-(3,4-dimetoxibencil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-N-butil-2-fenilacetamida (compuesto 42, que corresponde al Ejemplo 5 de WO2001/068609);
- 2-{6,7-dimetoxi-1-(naftalen-2-il-metil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-N-ciclopropil-2-fenilacetamida (compuesto 44);
- 2-{6,7-dimetoxi-1-[2-(3,4-difluorofenil)etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-N-butil-2-fenilacetamida (compuesto 46); y
- 2-{6,7-dimetoxi-1-[2-(3,4-difluorofenil)etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-N-ciclopropilmetil-2-fenilacetamida (compuesto 47).

El documento de la técnica anterior WO2001/068609 y el artículo de *Chimia* mencionado, no obstante, no describe la combinación única de las características estructurales del compuesto de la presente reivindicación 1 ni la técnica anterior describe ni sugiere razón alguna o motivación para seleccionar el compuesto específico de la presente reivindicación 1 en su configuración absoluta específica. De hecho, el compuesto de la presente invención es diferente de los compuestos descritos en la técnica anterior por lo menos en tres rasgos estructurales.

Por lo tanto, no sería evidente *prima facie* seleccionar los sustituyentes y la configuración absoluta presente en el compuesto de la presente invención a partir de la gran clase de compuestos descritos en la técnica anterior.

Por lo tanto, la reivindicación 1 actual se considera como no obvia *prima facie* con respecto a la referencia de la técnica anterior WO2001/068609 y la referencia de la técnica anterior mencionada *Chimia* 2003.

Además, se demuestra la superioridad del compuesto de la actual reivindicación 1 por el hecho de que actualmente está en desarrollo en fase clínica III para insomnio primario (para detalles véase, por ejemplo, el sitio en la red de la compañía www.actelion.com).

En consecuencia se debe reconocer una etapa inventiva para la presente invención.

Considerando que con la presentación de la anterior documentación, se ha dado cumplimiento a lo solicitado por el C. Examinador en el Oficio al cual estoy dando contestación, solicito a usted se sirva ordenar que se reanuden los trámites necesarios para que se conceda a mi mandante la patente solicitada, en la inteligencia de que ya procedo a enterar los aprovechamientos correspondientes a la presentación de documentación.

Protesto a usted mi más atenta consideración
México, D.F. a 25 de junio de 2009.
Por: **ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.**

Lic. Francisco Javier Uhthoff Orive
Apoderado.

Anexos:

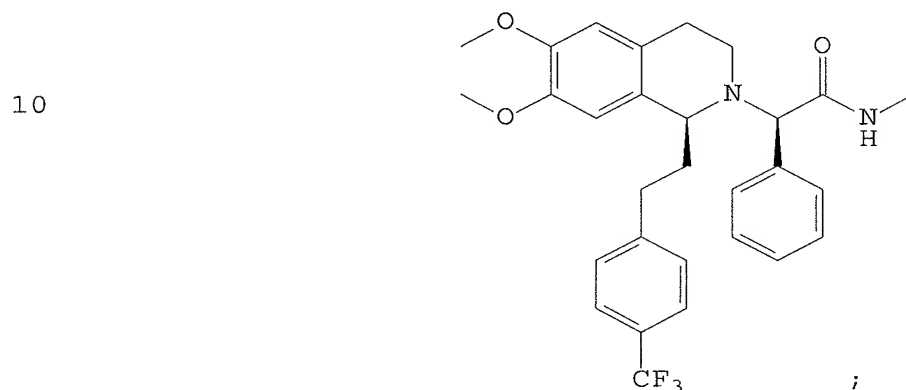
- Nuevas páginas 56-59 del capítulo reivindicatorio por duplicado.
- Nueva página 60 del resumen por duplicado.
- Declaración General de Pago de Aprovechamientos.

NOTIFICACIONES: Hamburgo 260, 06600 México, D.F. Tel. 55 33 50 60
RCP/ahp.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes
5 reivindicaciones:

1. El compuesto (2R)-2-{(1S)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometilfenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-N-metil-2-fenilacetamida:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es (2R)-2-{(1S)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometilfenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-N-metil-2-fenilacetamida en forma de base
20 libre.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es (2R)-2-{(1S)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometilfenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-N-metil-2-fenilacetamida;
25

en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable;

en donde el componente ácido de la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que
5 consiste de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido benzoico, ácido pamoico, ácido esteárico, ácido metansulfónico, ácido p-
10 toluensulfónico, ácido salicílico, ácido succínico y ácido trifluoroacético.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es la sal del ácido clorhídrico de (2R)-2-{(1S)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-
15 trifluorometilfenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-N-metil-2-fenilacetamida.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es la sal cristalina del ácido clorhídrico de (2R)-2-{(1S)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-
20 trifluorometilfenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-N-metil-2-fenilacetamida;

que se puede obtener por:

a) calentamiento de una solución de (1S)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometilfenil)-etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (100 mg), éster (S)-
25

metilcarbamoilfenilmetílico del ácido toluen-4-sulfónico (100 mg) y diisopropiletilamina (0.065 ml) en butanona (5.0 ml) a reflujo durante 3 días y enfriamiento de la solución a temperatura ambiente;

5 b) agregar acetato de etilo y lavar la mezcla con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera;

 c) secar la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y eliminar los solventes al vacío;

 d) agregar THF (2.0 ml) y una solución de HCl en
10 isopropanol (5-6 M, 0.10 ml) y separar los solventes al vacío; y

 e) recristalizar el sólido obtenido a partir de THF (2.0 ml).

6. Una composición farmacéutica caracterizada
15 porque contiene por lo menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un material portador farmacéuticamente aceptable.

7. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación
20 de un medicamento para la prevención o tratamiento de un trastorno o enfermedad que se selecciona del grupo que consiste de trastornos en alimentación o trastornos del sueño.

8. El uso de conformidad con la reivindicación 7,
25 en donde los trastornos de alimentación comprenden disfunción

metabólica, control del apetito no regulado, obesidad compulsiva, emetobulimia o anorexia nerviosa.

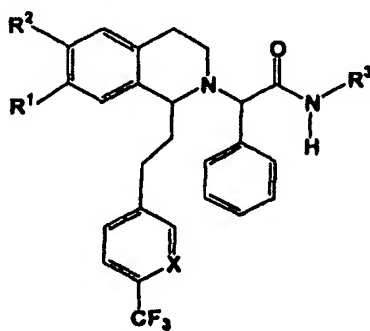
9. El uso de conformidad con la reivindicación 7, en donde el trastorno o enfermedad es un trastorno del sueño.

5 10. El uso de conformidad con la reivindicación 9, en donde los trastornos del sueño comprenden insomnios, narcolepsia y otros trastornos de sueño excesivo, distonias relacionadas con el sueño, síndrome de piernas inquietas, apneas del sueño, síndrome de desacomodo horario, síndrome de
10 cambio de horario de trabajo, síndrome de fase retardada o avanzada del sueño.

11. El uso de conformidad con la reivindicación 9, en donde el trastorno del sueño es insomnio.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere a nuevos derivados de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de la fórmula (I) en donde R¹,
5 R², R³ y X son como se definieron en las reivindicaciones, y a su uso como ingredientes activos en la preparación de las composiciones farmacéuticas. La invención también se refiere a los aspectos relacionados que incluyen procesos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que
10 contienen uno o más de estos compuestos y a métodos de tratamiento que comprenden la administración de los compuestos a un mamífero.



(I)